

NUOVI STRUMENTI DIAGNOSTICI E NUOVE PROSPETTIVE PER LA SALUTE DELL'OSSO

Silvana SARACCHINI^a, Alessandro DEL CONTE^a, Luisa FOLTRAN^a
Alessandra NICOLOSI^b, Francesca COSMI^{b,c}

^aOncologia IRCCS CRO, Aviano e Pordenone, Italy

^bM2TEST srl, Area Science Park, Trieste, Italy

^cUniversità di Trieste, Dipartimento di Ingegneria e Architettura, Trieste, Italy

INTRODUZIONE

I carcinomi della mammella e della prostata vengono trattati con l'utilizzo delle cosiddette terapie ormonali adiuvanti (post-operatorie). I farmaci utilizzati spesso inducono effetti negativi sul metabolismo osseo in quanto, bloccando l'attività degli ormoni sessuali coinvolti, portano a un aumento del rischio di frattura. L'incidenza globale del rischio di frattura nei pazienti in trattamento ormonale per il carcinoma della mammella aumenta drammaticamente [Gnant M. et al, Oncol. 386, 2015, Pedersini R. et al., Bone 97, 2017].

Attualmente la MOC-DEXA rappresenta lo strumento diagnostico di riferimento, o gold-standard, per la valutazione della densità ossea. Tuttavia, la maggior parte delle fratture si presenta in pazienti di cui il T-score cade al di fuori del range considerato a rischio [Schuit S.C.E. et al., Bone 34, 2004, Szulc P. et al. Osteoporos. Int. 19, 2008].

Per questo motivo, in questo studio, è stato valutato il grado di rischio di frattura non in termini di perdita di massa, ma in termini di alterazioni della micro-architettura.

BESTEST è un'analisi recentemente introdotta usata per quantificare la qualità della micro-architettura dell'osso e le relative alterazioni patologiche indotte dall'età, dalle condizioni patologiche o dalla mancanza di stimoli meccanici fisiologici.

BESTEST®

Il Bone Elastic Structure Test, BESTEST, è un metodo diagnostico brevettato in grado di analizzare le proprietà meccaniche della micro-struttura interna dell'osso partendo da immagini radiografiche e simulando l'applicazione di carichi sulla biopsia virtuale così ottenuta.

Mediante un apparecchio di radiologia portatile "palmare" l'immagine radiografica (proiezione A-P) delle epifisi prossimali di indice, medio ed anulare della mano non dominante, viene acquisita, elaborata e convertita in un modello numerico su cui viene simulata l'applicazione di carichi di compressione. Il risultato delle simulazioni è il modulo elastico apparente nella regione di interesse, indicativo della resistenza ossea [Brear et al., Eng.Med.17, 1988].

Nella stessa regione di interesse viene inoltre definito un parametro indicativo del livello locale di mineralizzazione della fase ossea.

L'indice strutturale, BSI – Bone Structure Index, racchiude questi fattori ed è stato introdotto per evidenziare il contributo dell'organizzazione spaziale delle trabecole alla capacità di reggere i carichi, a prescindere dal livello locale di mineralizzazione.

I risultati dell'esame sono espressi in termini statistici, BSI_T-score e BSI_Z-score, di significato analogo ma non correlati a quelli utilizzati in densitometria [http://www.bestest.it/references.php].

Questo metodo completa quindi il quadro diagnostico offerto dagli strumenti attualmente in uso, offrendo una valutazione della qualità della struttura trabecolare a costi estremamente contenuti.



MATERIALI E METODI

Nel 2017, 100 donne caucasiche di età superiore ai 20 anni, in fase di trattamento oncologico, hanno iniziato un follow-up presso l' IRCCS CRO a Pordenone. Nello studio sono stati misurati il BSI T-score e il BSI Z-Score, che misura la differenza di BSI T-score tra il paziente e il valore medio per la stessa fascia di età. Per un sottogruppo di 60 pazienti, il valore di T-score DXA del collo femorale era disponibile. Un sottogruppo di 10 pazienti, (10%) della popolazione originale, ha segnalato una frattura osteoporotica e per 8 di questi, il valore di T-score di DXA era disponibile. È stata anche presa in considerazione una popolazione di controllo formata da 200 donne, non in fase di trattamento oncologico. All'interno della popolazione di controllo, 30 soggetti (15%) hanno segnalato una frattura osteoporotica. Nessun soggetto era in stato di gravidanza al momento dello studio e tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato.

RISULTATI

Distribuzione del BSI T-score nella popolazione oncologica e nel sottogruppo fratturato

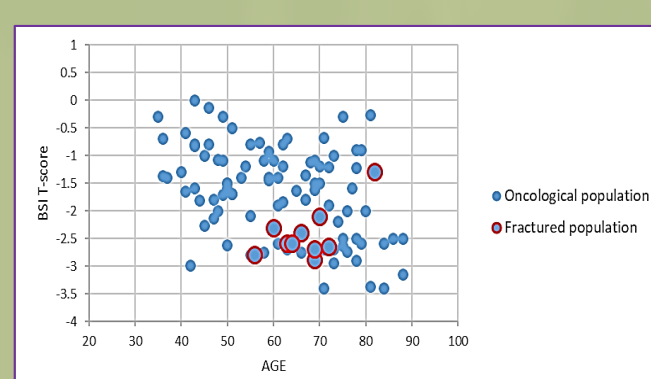
Le 10 donne del sottogruppo fratturato presentano un BSI T-score che è significativamente più basso di quello della popolazione oncologica studiata. (Student's test, $p < 0,0100$)

BSI T-score	min	max	mean
Popolazione oncologica in trattamento	-3.4	0.0	-1.7
Sottogruppo fratturato	-2.9	-1.3	-2.4

Nessun paziente nel sottogruppo fratturato presenta un BSI T-score nel range di normalità.

Correlazione del BSI T-score con l'età nella popolazione oncologica e nel sottogruppo fratturato

L'età del sottogruppo fratturato è maggiore dell'età della popolazione oncologica in corso di trattamento e nessun giovane paziente è presente in questo sottogruppo.



Come previsto, il BSI T-score diminuisce con l'età, in maniera coerente con quanto noto sull'età come fattore di rischio nell'osteoporosi.

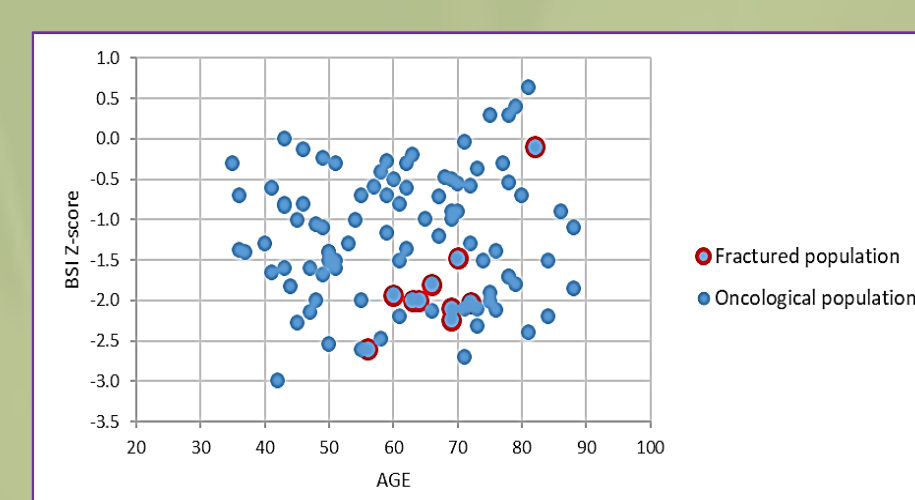
Distribuzione del BSI Z-score nella popolazione oncologica e nel sottogruppo fratturato

Il BSI Z-score si riferisce al valore medio di BSI alla stessa età e tiene conto del fattore di rischio dell'età.

BSI Z-score	min	max	mean
Popolazione oncologica in trattamento	-2.6	0.6	-1.3
Sottogruppo fratturato	-2.6	-0.1	-1.8

Anche dopo aver normalizzato per l'età, il sottogruppo fratturato presenta un BSI Z-score che è significativamente inferiore a quello della popolazione (Student's test, $p < 0.0300$).

Solo una paziente fratturata esibisce un BSI Z-score che è in linea con quello della popolazione della stessa fascia d'età.



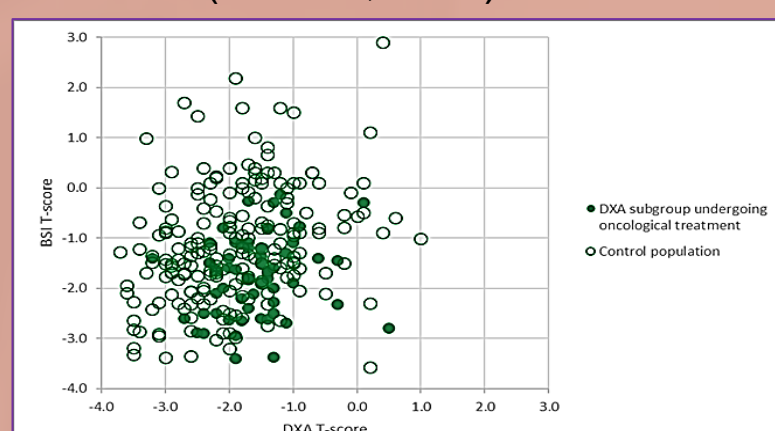
Risultati BSI e MOC-DEXA nella popolazione oncologica in trattamento

Il BSI T-score del sottogruppo per il quale sono disponibili i risultati MOC-DEXA è rappresentativo della popolazione oncologica in trattamento. (Student's test, $p = 0.8668$)

BSI T-score	min	max	mean
Popolazione oncologica in trattamento	-3.4	0.0	-1.7
Sottogruppo MOC-DEXA	-3.4	-0.1	-1.8

Risultati BSI e MOC-DEXA nella popolazione oncologica e in quella di controllo

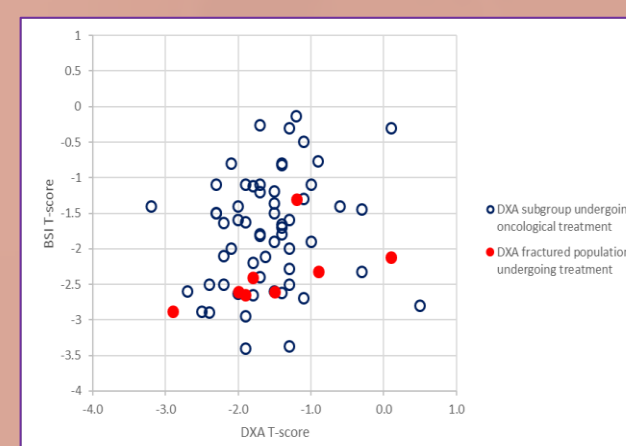
Il BSI T-score e il DEXA T-score nella popolazione di controllo non sono correlati tra loro ($R^2 = 0,0917$). Lo stesso vale anche per la popolazione oncologica in trattamento ($R^2 = 0,0294$).



Il BSI T-score del sottogruppo oncologico MOC-DEXA è significativamente inferiore a quello del gruppo di controllo (Student's test, $p = 0,0002$). Un significato più basso è stato trovato nella differenza del DEXA T-score (Student's test, $p = 0,0281$).

Risultati BSI e MOC-DEXA nella popolazione di controllo e nel sottogruppo fratturato

Risultati disponibili per un numero piccolo di soggetti.

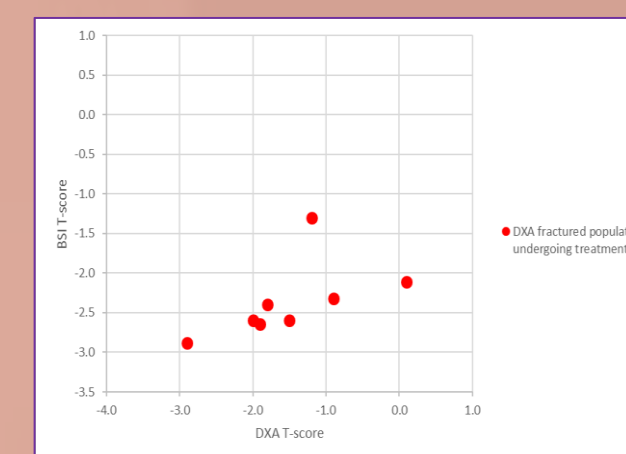


Il sottogruppo di 8 pazienti oncologici fratturati presenta valori significativamente più bassi di BSI T-score rispetto alla popolazione oncologica (Student's test, $p = 0,038$).

I valori di DEXA T-score non possono essere considerati statisticamente diversi (Student's test, $p = 0,6744$).

Risultati BSI e MOC-DEXA nel sottogruppo oncologico fratturato

Le alterazioni ossee dovute al trattamento oncologico sono più facilmente individuabili con BESTEST piuttosto che con la densitometria.



Tutti i pazienti hanno un BSI T-score che indica una struttura trabecolare compromessa.

I risultati MOC-DEXA coprono tutti i possibili esiti diagnostici che vanno dall'alto rischio a normale.

CONCLUSIONI

Con un approccio assolutamente nuovo e originale, i risultati mostrano come la micro-architettura ossea sia effettivamente influenzata dal trattamento oncologico e come BESTEST possa fornire uno strumento prezioso per valutare questo tipo di alterazione.

Bisogna tener presente che questo studio preliminare non considera gli effetti legati a numerosi fattori quali il tipo di trattamento oncologico, la durata del trattamento, lo stadio della malattia, ecc... Inoltre i soggetti del sottogruppo che segnalano una frattura osteoporotica precedente sono relativamente pochi, anche se in numero sufficiente da permettere alcune considerazioni.

Nonostante le limitazioni citate, questo studio fornisce chiaramente una base razionale per ulteriori, approfondite indagini sull'uso del BESTEST come nuova tecnica, rapida e sicura, per il monitoraggio delle alterazioni della microarchitettura dell'osso dovute agli effetti delle terapie per il carcinoma del seno e della prostata.